ChinaXiv合作期刊

sRNA 调控细菌耐药相关基因表达研究进展*

叶中杨[1] 邱怀雨[3] 祝丙华[1] 李泽[1] 祝业[2]** 王立贵[1]**

（1 中国人民解放军疾病预防控制所 北京 100071；2 军事科学院图书馆北京 100850；3 首都医科大学附属北京朝阳医院 北京 100020）

摘要 近年来随着抗菌药物的广泛应用，造成各种耐药菌、多重耐药菌甚至是超级细菌的出现，对抗菌治疗产生严重的威胁。sRNA 是一类新发现的基因表达调控因子，通过与靶 mRNA 或靶蛋白配对，从而调控细胞的生理功能以应对各种环境变化。研究表明 sRNA 能够在细菌耐药过程中（如阻碍抗生素进入细胞、将药物外排出菌胞）发挥着重要的调控作用。全文就 sRNA 参与调控细菌耐药机制相关基因的表达研究展开系统综述，从而为阐明耐药机制及发现新的药物靶点提供有益参考。

关键词 sRNA 细菌耐药 耐药机制

Research Progress of sRNA Regulates the Expression of Genes in Related with Bacterial Resistance*

Ye Zhong-yang[1] Qiu Huai-yu[3] Zhu Bing-hua[1] Li Ze[1] Zhu Ye[2]** WangLi-gui[1]**

(1.Institute of Disease Control and Prevention of Chinese People’s Liberation Army, Beijing 100071; 2.Library ofAcademy of Military Sciences 100850;3.Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020)

Abstract In recent years, the emergence of drug-resistant bacteria poses a serious threat to the antibiotic therapy. sRNAs are new regulatory factors of gene expression, which regulate the physiological function of cell in response to various environmental changes by pairing target mRNA or protein. Studies have shown that sRNA can play an important role in the process of bacterial resistance, such as blocking the pathways of antibiotics into cells and releasing the drugs in the cells. We reviewed that the sRNAs regulates the expression of genes in related with bacterial resistance, which is helpful for elucidation of resistance mechanisms and discovery of new drug targets.

Keywords sRNA Bacterial resistance Resistance mechanism

引言

自青霉素被发现并投入使用后，抗生素得到了快速的发展，使得人类在对抗细菌感染上取得重大胜利，然而随着抗菌药物的大量使用甚至是滥用，细菌耐药的情况也在不断增加。细菌耐药性可通过基因水平在相同或不同种属细菌间传播，所致的感染治疗棘手，病死率高，严重威胁人类健康，已成为全球关注的热点。而临床在应用抗生素过程中，不恰当使用和滥用会加速细菌产生耐药性。据报道，一种新抗生素从研制到临床应用一般需要 5～10 年，而产生细菌耐药性仅需要 2 年[1]。而且随着耐药性的不断传播及交叉导致多重耐

*全军医学科技青年培育计划(16QNP127),北京市科技新星计划（Z171100001117102）
**通讯作者，电子信箱:wangligui1983@126.com;电子信箱:zhuye10079@sina.com

chinaXiv:201804.01781v1

药菌甚至是超级细菌的出现，致使临床治疗上可能出现无药可用的窘境。

细菌产生耐药性的原因及机制是多种多样的，目前确定的有：①基因水平上获得耐药：细菌可通过自身基因的突变产生耐药性，并以此为基础通过染色体垂直传播和通过质粒或转座子水平传播而获得外源耐药性基因，还可通过整合子捕获外源基因并使之转变为功能性基因使耐药基因在同种和不同种属细菌间广泛传播[1]。②产生灭活酶使抗菌药物失活或结构改变，目前主要包含水解酶和钝化酶两大类[2]。③抗菌药物作用靶位改变：细菌通过改变靶位使抗菌药物不能与之结合或亲和力降低[3]。④细胞膜通透性的改变或细菌细胞壁的障碍：细菌通过改变外膜蛋白，使细胞膜通透性下降，阻碍抗生素进入细胞内膜靶位，使抗菌药物无法发挥抗菌作用[2]。⑤主动外排药物机制：外排泵是细菌细胞膜上的一类蛋白，可以将进入细胞的药物选择性或非选择性地排出细菌细胞外，使作用靶位的药物浓度明显降低而导致耐药[2,3]。⑥生物膜形成：细菌形成生物膜后，往往对抗菌药物产生高度耐药性,其原因包括细菌生物膜可减少抗菌药物渗透、吸附抗菌药物钝化酶、促进抗菌药物水解[2]。有些细菌耐药机制单一，有些细菌则存在多种耐药机制，从而会增加治疗的难度。

耐药情况的日益严重不仅催生对新型抗生素的迫切需要，更警示我们需要改变传统抗菌治疗的思路，寻找新的治疗靶点。sRNA 是一类新发现的基因表达调控因子，目前已阐明的其作用机制主要包括①与目的 mRNA 不完全碱基互补配对调控基因表达。②与目的蛋白质相互作用从而影响蛋白质功能；③具有酶催化活性并形成 RNase P（一种关键的 RNA 加工酶)、转移信使功能作用及与核糖体相结合而在转译过程中起作用等特殊活性[4]。sRNA 在转录因子和毒力基因的表达、外膜蛋白的表达、脂多糖(LPS)的修饰、生物膜的形成和群体感应等方面具有十分重要的调控作用[5-7]。已有研究表明，众多耐药情况的出现通常伴随着 sRNA 的调控作用。而且随着研究的深入，sRNA 针对耐药形成的具体调控机制也不断被揭示。下面就 sRNA 参与调控细菌耐药机制相关基因的表达等方面作系统综述。

1 sRNA 调控外排泵相关基因的表达

细菌外排泵是具有特殊结构且需要能量运行的一类转运蛋白，其成分主要包含外膜蛋白、内膜蛋白以及连接二者的融合蛋白，在大肠杆菌、志贺菌、肺炎克雷伯菌、沙门氏菌等几乎所有菌株中均可发现外排泵的存在，外排泵可将多种结构的抗生素排出菌体，往往会造成菌株多重耐药性[8]，从而加大抗菌治疗的难度。

大肠杆菌中最重要的外排泵之一便是 AcrAB-TolC 系统，蛋白 TolC 属于其中的外膜成分，一种相当保守的 sRNA SdsR 被发现能够通过碱基配对直接封闭核糖体结合位点的上游从而抑制 tolC 表达，当 SdsR 过表达时能够明显降低菌体对新生霉素和结晶紫的抗性[9]。Omar 等[10]研究发现根瘤菌 sRNAs AbcR1 和 AbcR2 能够调控多种 ABC 转运系统以应对不同环境，优化各种有效养分的摄取，而 ABC 转运体作为外排泵内膜蛋白之一，广泛参与药物外排作用。sRNA DsrA 通过激活编码多药外排泵 MdtEF 的基因，上调 mdtE 的表达，能够明显降低大肠杆菌对苯唑西林、氯沙西林、红霉素等抗生素的敏感性[11]。淋病奈瑟菌

chinaXiv:201804.01781v1

chinaXiv:201804.01781v1

（Neisseria gonorrhoeae）通过外排泵 MtrC-MtrD-MtrE 可以抵抗不同结构的疏水抗菌药物，其中的内膜蛋白 MtrF 参与众多高水平的耐药过程，已有研究发现 sRNA NrrF 能够参与调控 mtrF 转录水平[12]，这有可能改变菌体耐药性。

2 sRNA 调控细胞外膜通透性相关基因的表达

细菌借助细胞外膜这一屏障能够有效阻止抗菌药物进入菌体，外膜上的脂质和蛋白质在这一过程中作用显著，通过调控脂质的形成或蛋白质的表达能够有效地阻止脂质介导的亲水性抗生素和蛋白质介导的疏水性抗生素进入菌体以产生耐药性[13]。

不对称排列的脂多糖（LPS）是外膜上一个独特结构，LPS 的核心区域在为疏水性抗生素和其他化合物提供屏障方面起重要作用，而一些透膜成分如多粘菌素 B 则能够借助 LPS 中的不稳定层渗透到周质中[13]。LPS 修饰酶 EptB 能够减少相邻 LPS 分子间的静电斥力，并最终导致对多粘菌素 B 的抗性，Kyung Moon 等[14]研究发现大肠杆菌 sRNA MgrR 能够下调 eptB 表达，从而增加菌体对多粘菌素 B 的敏感性，MgrR 缺失株相较于野生株则表现出将近十倍的抗性。进一步研究表明来自于沙门氏菌的 sRNA SroC 能够直接下调 MgrR 的水平以缓解对 eptB 的抑制作用，而 SroC 缺失则会增加沙门氏菌对多粘菌素 B 的敏感性，说明 SroC 与 MgrR 形成一个连贯的前馈回路共同作用于 eptB 的表达进而调控 LPS 的修饰[15]，从而影响细菌耐药性。

大肠杆菌中的 sRNA GcvB 能够调控多种细胞膜上与转运氨基酸和多肽相关基因的表达，cycA 便是其目标之一，cycA 负责编码一种与甘氨酸、D-环丝氨酸（D-氧霉素）等转运相关的透性酶，GcvB 能够与 Hfq 蛋白协作下调 cycA mRNA 翻译以阻止有害成分进入细胞，当 gcvB 基因删除以后，伴随着 cycA 表达增加，菌体对 D-氧霉素的敏感性也有所增加[16]。

外膜上存在多种外膜蛋白（OMPs），其中多以膜孔蛋白作为通道来吸取营养物和排泄废物，编码膜孔蛋白的基因发生突变或缺失时易造成蛋白表达受阻。孔蛋白数量减少，特异性通道改变，抑制药物进入菌体，导致耐药性产生。如在大肠杆菌中外膜蛋白 mRNA ompF 缺失时会使药物不易进入细菌而产生耐药性[13,17]。研究已表明 sRNA 能够调控 OMPs 的表达水平，并以此形成 sRNA–OMPs 调控网络，如大肠杆菌中较早被发现的 sRNA MicF 便可以通过与 ompF mRNA 的翻译起始区形成 RNA 双链以下调这种外膜孔蛋白的表达[18]，而这种调控作用能否直接帮助细菌产生耐药性还有待于进一步研究。除了以上外膜成分外，还有研究发现 sRNA MicL 能够通过抑制 lpp mRNA 的翻译以阻碍外膜脂蛋白 LPP 的合成以应对环境压力[19]。

3 sRNA 调控其他耐药相关基因的表达

CirA 作为一种受铁摄取调控子（Fur）调控的含铁细胞转运体同时也是大肠菌素 Ia 的受体，研究发现在无 sRNA 参与时，RNA 伴侣蛋白 Hfq 能够抑制 cirA mRNA 的翻译，而

sRNA RyhB 则能够以碱基配对方式改变 cirA mRNA 结构从而对抗这种抑制作用，恢复 cirA mRNA 稳定期同等效率的翻译水平，在铁缺乏状态下，RyhB 的这种翻译激活能够有效提升菌体对大肠菌素的敏感性，说明 RyhB 与 Fur 能够形成一个前馈循环机制协同调控铁代谢和大肠菌素敏感性[20]。Alex 等[21]研究发现金黄色葡萄球菌能够借助 sRNA SprX 通过直接反义配对第二操作子基因内的翻译起始序列下调 SpoVG 蛋白的表达，从而产生对糖肽类抗生素抗性，改变 SprX 的表达水平能够明显影响菌体对万古霉素和替考拉宁的抗性。溶杆菌素(Bacilysin)是一种通过抑制葡萄糖-6-磷酸盐合成酶（GlmS）的合成阻碍细胞膜形成的二肽抗生素，但在大肠杆菌中 glmS mRNA 的翻译会受 sRNAs GlmY 和 GlmZ 调控，这两种 sRNA 共同调节 GlmS 的合成以达到葡萄糖-6-磷酸盐稳态，致使该类抗生素对大肠杆菌的作用效果并不明显[22]。

4 sRNA 调控生物膜形成相关基因的表达

相对于浮游状态，细菌在自然界以生物膜的形式存在具有更多的优势，如在营养匮乏条件下的生长适应能力增加、抵抗吞噬细胞吞噬的能力以及对药物耐药性的增加等[23]。

大量研究表明，sRNA 在生物膜的形成过程中具有广泛的调控作用。在大肠杆菌和沙门氏菌中能够决定生物膜是否形成的转录调控子 CsgD 被发现可受多种 sRNA 调控，如 McaS、RprA、OmrA/B、GcvB 等均可与大肠杆菌 csgD mRNA 的 5′UTR 以碱基配对方式结合从而发挥抑制作用[24]。铜绿假单胞菌中存在着一系列 sRNA（RsmW、Y、Z），其中 RsmW 的过度表达及 RsmZ 的表达水平降低均有助于增强生物膜的形成，而 RsmZ 的过度表达则会抑制生物膜的形成[25]。生物膜的成分复杂，主要有胞外多糖、菌毛、鞭毛和胞外 DNA 等，不同种之间或同种的不同菌株之间，甚至同一菌株的不同生长时期或其处于不同生长环境，生物膜的成分都可能会不同[26]。有研究发现 sRNA McaS 能够激活鞭毛合成的主要调控子 flhD 以利于细菌运动，从而促进生物膜的形成[27]，生物膜形成往往会使细菌对抗菌药物的耐受程度上升。一种存在于鼠疫杆菌质粒 pPCP1 上的 sRNA HmsA 对生物膜合成相关基因(hmsHFRS、hmsT、hmsCDE)能够进行正向调控，有趣的是 sRNA HmsA 还能够削弱 sRNA HmsB 的稳定性[28]。Serra 等[29]研究发现，一种潜在的抗生素佐剂绿茶多酚 EGCG 可激活 sRNA RybB 的表达，下调生物膜调控子 CsgD，抑制大肠杆菌生物膜的形成，而降低生物膜的生成或破坏生物膜的结构在一定程度上可提高细菌对抗菌药物的敏感性。目前还尚无研究结果直接表明 sRNA 调控生物膜形成可改变菌体耐药性程度，而这种潜在的密切联系值得我们进一步探究。

chinaXiv:201804.01781v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201804.01781v1

表 1　sRNA 及其靶标基因汇总

(Table 1 Collections of sRNAs and target genes)

菌种	sRNA	靶点基因	靶点基因功能	sRNA 作用机制	参考文献
大肠杆菌	SdsR	tolC	编码外排泵 AcrAB-TolC 外膜成分蛋白	通过碱基配对直接封闭核糖体结合位点的上游	Parker, et al. 2016
大肠杆菌	DsrA	mdtE	编码多药外排泵 MdtEF	激活编码多药外排泵 MdtEF 的基因 mdtE	Nishino, et al. 2011
淋病奈瑟菌	NrrF	mtrF	编码外排泵 MtrC-MtrD-MtrE 内膜蛋白 MtrF	调控 mtrF 转录水平	Lydgia, et al. 2013
大肠杆菌	MgrR	eptB	编码脂多糖修饰酶 EptB	下调 eptB 表达	Kyung, et al. 2009
沙门氏菌	SroC	MgrR	下调 eptB 表达	直接下调 MgrR 的水平	Acuna, et al. 2016
大肠杆菌	GcvB	cycA	编码一种与甘氨酸、D-环丝氨酸等转运相关的透性酶	与 Hfq 蛋白协作下调 cycA 表达	Pulvermacher, et al. 2009
大肠杆菌	MicF	ompF	编码膜孔蛋白	与 ompF mRNA 的翻译起始区形成 RNA 双链以下调这种外膜孔蛋白的表达	Jo¨rg, et al. 2006
肠原杆菌	MicL	lpp	编码外膜脂蛋白 LPP	抑制 lpp mRNA 的翻译	Monica, et al. 2014
大肠杆菌	RyhB	cirA	编码的 CirA 同时作为含铁细胞转运体和大肠菌素 Ia 的受体	以碱基配对方式改变 cirA mRNA 结构从而对抗 hfq 的抑制作用，恢复其稳定期同等效率的翻译水平	Hubert, et al. 2013
金黄色葡萄球菌	SprX	spoVG	编码 SpoVG 蛋白	直接反义配对第二操作子基因内的翻译起始序列，下调 SpoVG 蛋白的表达	Alex, et al. 2014
大肠杆菌	GlmY、GlmZ	glmS	编码葡萄糖-6-磷酸盐合成酶	共同调节 GlmS 的合成以达到葡萄糖-6-磷酸盐稳态	Khan, et al. 2016
大肠杆菌	McaS、RprA、OmrA/B 、GcvB	csgD	编码生物膜调控子 CsgD	与 csgD mRNA 的 5′ UTR 以碱基配对方式结合发挥调控作用	Jacob , et al. 2013

5 展望

仍有众多研究表明在抗菌治疗后，细菌 sRNAs 的水平会出现变化。如在针对沙门氏菌

chinaXiv:201804.01781v1

的治疗研究中有四种 sRNAs 在使用老虎霉素之后意外被发现，其中一个 sRNA　SroA 的删除会增加菌体对老虎霉素的敏感性[30]。在耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌中可发现某些sRNA 的水平被上调，多药抗性的假单胞菌株中多个 sRNA 的表达均有所差异，而且每一种抗生素都会产生一种独特的 sRNA 表达谱，一些抗生素甚至可以影响数十个 sRNAs 的表达[31-33]。因此，还有众与耐药相关的 sRNA 有待发现，同时，sRNA 耐药控制机制仍需要进一步研究。

目前大多数新型抗生素都是传统药物的结构修饰物，随着针对所有主要抗生素类型的细菌耐药因子的广泛传播，这些传统抗生素的结构修饰物即使是成功上市，其临床使用寿命也可能相对较短，发现新作用靶点及其有效的抑制剂以克服临床棘手的细菌耐药性问题是今后抗生素药物发展的一个重要方向。sRNA 作为一种新的调控子，已成为国际上的研究热点，其不仅在细菌适应环境活动中发挥调控作用，而且对细菌耐药性的产生至关重要。已有研究表明通过人工设计表达 sRNA，能够有效影响其调控作用[34,35]，这些技术的出现也为我们以 sRNA 为靶点进行抗菌治疗提供参考。

综上所述，sRNA 参与细菌耐药的调控网络极其复杂，对此我们还处于认知的基础阶段，通过加大研究能够帮助我们加深认识 sRNA，同时也可丰富我们对细菌耐药机制的认知，以便于推进抗菌治疗的发展。

chinaXiv:201804.01781v1

参考文献(References)

[1] Ding Y T.The research progress on mechanism of bacterial resistance at home and aboad[J].Modern Preventive Medicine, 2013,40(6):1109-1111

[2] Zhao M Q,Shen H Y,Pan W,et al.The Causes, Mechanism and Preventive Measures of Bacterial Resistance[J].China Animal Husbandry & Veterinary Medicine,2011,38(5):177-181

[3] Hou F, Lü Y.Bacterial resistance can't be ignored[J].Chinese Journal of Antibiotics,2017,42(3):203-206

[4] Nie J J, Jin X, Meng X C,et al. Classifications and funtions of small non-coding RNA in bacteria[J].Chinese Journal of Animal Infectious Diseases,2013,21(3): 75-79

[5] Song T,Sabharwal D,Gurung JM,et al.Vibrio cholerae utilizesdirect sRNA regulation in expression of a biofilm matrix protein [J].PLoS One,2014, 9(7):e101280

[6] Thomason MK,Fontaine F,De LN, et al.A small RNA thatregulates motility and biofilm formation in response to changes innutrient availability in Escherichia coli[J].Mol Microbiol,2012,84(1):17-35

[7] Udekwu KI.Transcriptional and Post-Transcriptional Regulation of the Escherichia coli luxS Mrna; Involvement of the sRNA MicA[J].PLoS One,2010,5(10):e13449

[8] Du D,Veen HWV,Luisi BF.Assembly and operation of bacterial tripartite multidrug efflux pumps[J].Trends in Microbiol,2015,23(5):311-319

[9] Parker A,Gottesman S.Small RNA regulation of TolC, the outer membrane component of bacterial multidrug transporters[J]. Journal of Bacteriology,2016,198(7):1101-1113

[10] Omar TQ, Vicenta M, Rafael NM,et al.Independent Activity of the Homologous SmallRegulatory RNAs AbcR1 and AbcR2 in the LegumeSymbiont Sinorhizobium meliloti[J].Plos One,2013,8(7):e68147

[11] Nishino K,Yamasaki S, Hayashi-Nishino M,et al.Effect of overexpression of small non-coding DsrA RNA on multidrug efflux in Escherichia coli[J].Journal of Antimicrobial Chemotherapy,2011,66(2):291-296

[12] Lydgia A. Jackson, Pan J C, Michael W D, et al.Control of RNA Stability by NrrF, an Iron-Regulated Small RNA inNeisseria gonorrhoeae[J].Journal of Bacteriology ,2013,195(22):5166-5173

[13] Anne H D.Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance[J].Biochim Biophys Acta,2009, 1794(5):808-816

[14] Kyung M,Susan G.A PhoQ/P-Regulated small RNA Regulates Sensitivity ofEscherichia coli to Antimicrobial Peptides[J]. Mol Microbiol,2009,74(6):1314-1330

[15] Acuna L G,Barros M J, Martinez D,et al.A feed-forward loop between SroC and MgrR small RNAs modulates the expression of eptB and the susceptibility to polymyxin B in Salmonella Typhimurium[J]. Microbiology,2016,162(11):1996-2004

[16] Pulvermacher S C,Stauffer L T,Stauffer G V. Role of the sRNA GcvB in regulation of cycA in Escherichia coli[J].Microbiology,2009,155:106-114

[17] Zhu Z,Cao M Z,Zhang J L,et al. Research Progress on Bacterial Resistance[J].China Animal Husbandry & Veterinary Medicine,2015, 42(12):3371-3376

[18] Jo¨rg V,Kai P.Small non-coding RNAs and the bacterial outer membrane[J]. Microbiology, 2006, 9:605-611

[19] Monica S G,Taylor B U, Emily B G,et al. MicL, a new sE-dependent sRNA, combatsenvelope stress by repressing synthesisof Lpp, the major outer membranelipoprotein[J]. Genes Dev. 2014,28:1620-1634

[20] Hubert S,Marie P C,Justine B L,et al.Antagonistic functions between the RNAchaperone Hfq and an sRNA regulate sensitivityto the antibiotic colicin[J].The EMBO Journal,2013,32:2764-2778

[21] Alex E, Pierre T, Svetlana C,et al. A small RNA controls a protein regulator involved inantibiotic resistance in Staphylococcus aureus[J].Nucleic Acids Research,2014,42(8):4892-4905

[22] Khan M A,Göpel Y,Milewski S,et al.Two small RNAs conserved in Enterobacteriaceae provide intrinsic

ChinaXiv合作期刊

resistance to antibiotics targeting the cell wall biosynthesis enzyme glucosamine-6-phosphate synthase[J].Front Microbiol,2016,7:908

[23] Gao X F,Liu Z Z,Li W L,et al.Advance in research on regulation of sRNAs in bacterial biofilm formation[J].Mil Med Sci.,2017,41(6):530-533

[24] Jacob R C,Karin S.Small RNAs and their role in biofilm formation[J].Trends Microbiol.2013,21(1):39-49

[25] Miller C L,Manuel R,Rajasekhar KSL,et al.RsmW,Pseudomonas aeruginosa small non-coding RsmA-binding RNA upregulated in biofilm versus planktonic growth conditions[J]. Bmc Microbiology, 2016,16(1):155

[26] Li Y L, Lu Y M,Han Z M,et al.Bacterial biofilm: composition, regulation and association with plant [J].Microbiology China,2017,44(6):1491-1499

[27] Maureen K T, Fanette F, Nicholas D L,et al. A small RNA that regulates motility and biofilm formation inresponse to changes in nutrient availability in Escherichia coli[J].Mol Microbiol. 2012,84(1):17-35

[28] Liu Z Z,Gao X F,Wang H D,et al. Plasmid pPCP1-derived sRNA HmsA promotes biofilm formation of Yersinia pestis[J].Bmc Microbiology,2016,16(1):176

[29] Diego O S,Franziska M,Anja M R,et al.The green tea polyphenol EGCG inhibits E. coli biofilm formation by impairing amyloid curli fibre assembly and downregulating the biofilm regulator CsgD via the σE-dependent sRNA RybB[J].Molecular Microbiology, 2016,101(1):136-151

[30] Yu J,Schneiders T. Tigecycline challenge triggers sRNA production in Salmonella enterica serovar Typhimurium[J].BMC Microbiol, 2012,12(1):1-13

[31] Howden BP,Beaume M,Harrison PF, et al. Analysis of the small RNA transcriptional response in multidrug-resistant Staphylococcus aureus after antimicrobial exposure[J].Antimicrob Agents Chemother, 2013,57(8):3864-3874

[32] Jeeves R E,Marriott AAN,Pullan S T,et al. Mycobacterium tuberculosis is resistant to isoniazid at a slow growth rate by single nucleotide polymorphisms in katG Codon Ser315[J].PLoS ONE,2015,10(9):e0138253

[33] Molina-Santiago C,Daddaoua A,Gomez-Lozano M,et al.Differential transcriptional response to antibiotics by Pseudomonas putida DOT-T1E[J].Environmental Microbiology,2015,17(9):3251-3262

[34] Yao Y F,Zhao Y,Zhao G R.Artificial sRNAs Silencing csrA to Optimize the Production of L-tyrosine in Escherichia coli[J].China Biotechnology,2013,33(8):60-65

[35] An Z F,Li Y M,Yang Y K,et al.Overexpression of artificial sRNA anti-micA enhancing Escherichia coli viability and pullulanase production[J].JOURNAL OF BIOLOGY, 2017, 34(1):16-22

chinaXiv:201804.01781v1